Aus dem Institut für Anaesthesiologie
(Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. U. Henneberg)
und aus dem Institut für Klinische Pharmakologie
(Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. H. Kewitz)
im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin

NARKOSEVORBEREITUNG MIT GLYKOSIDEN

Plasmadigoxinkonzentrationen nach präoperativer Digitalisierung

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Hans-Joachim Geiger

aus Esslingen

1976

Aus dem Institut für Anaesthesiologie
(Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. U. Henneberg)
und aus dem Institut für Klinische Pharmakologie
(Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. H. Kewitz)
im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin

NARKOSEVORBEREITUNG MIT GLYKOSIDEN

Plasmadigoxinkonzentrationen nach präoperativer Digitalisierung

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Hans-Joachim Geiger

aus Esslingen

Referent: Prof. Dr. Henneberg

Korreferent: Prof. Dr. Rietbrock

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 16.2.1976

I N H A L T S - V E R Z E I C H N I S

	Seite
A) EINLEITUNG	
1. Narkose und Digitalis	1
2. Bestimmung von Digoxin im Plasma	4
3. Plasmadigoxinkonzentration und pharmakologische Wirkung	6
4. Einflüsse auf die Dosis-Konzentrationsbeziehung	9
5. Therapeutischer Konzentrationsbereich	13
B) METHODE	
1. Patienten	18
2. Analytische Methode	22
C) ERGEBNISSE	
1. Digoxinkonzentrationen im Plasma	26
2. Vorstationäre und stationäre Glykosidbehandlung	28
3. Sättigung in Abhängigkeit von der Dauer und der Dosis	31
4. Erhaltungsdosis und optimale Dosierung	34
5. Patienten mit subtherapeutischen Plasmadigoxinkonzentrationen	38
6. Patienten mit toxischen Plasmadigoxinkonzentrationen	39
7. Plasmadigoxinkonzentrationen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	4o
D) DISKUSSION	44
E) ZUSAMMENFASSUNG	51
F) LITERATUR	53

A) E I N L E I T U N G

1. Narkose und Digitalis

Ziel der präoperativen Digitalisierung von Patienten ist die Verhütung von Herzinsuffizienz und von Herzrhythmusstörungen im Zusammenhang mit Narkose und Operation (2o, 45).

Alle heute gebräuchlichen Anaesthesieverfahren führen am isolierten Papillarmuskel wie am Herz-Lungen-Präparat zu einer Abnahme der myokardialen Kontraktilität (11, 24, 31, 32, 47). Diese Wirkung ist konzentrationsabhängig und kann bereits im klinisch erforderlichen Konzentrationsbereich auftreten. Am intakten Organismus von Mensch und Tier wird die negativ inotrope Wirkung durch unterschiedliche Einflüsse auf die sympathikoadrenale Aktivität modifiziert (26, 37). Für Halothan fand sich der negativ inotrope Effekt am isolierten Muskelpräparat (31) wie auch am intakten Organismus (26). Die Reduktion des Herzzeitvolumens unter diesem Narkotikum ist Resultat der Veränderung mehrerer Größen, insbesondere der Senkung des peripheren Widerstandes, der Verminderung der Herzfrequenz und der negativen Inotropie. Beim Äther dagegen wird die direkte depressorische Wirkung auf das Myokard durch erhöhte sympathische Aktivität maskiert (36).

Der negativ inotrope Effekt der Anästhetika kann am isolierten Herzmuskel durch Calcium, Katecholamine und Digitalisglykoside aufgehoben werden (1). Am Hund führten steigende Halothankonzentrationen zu einer Abnahme in der Steigung der Parameter für die Kontraktilität des Myokards; nach Ouabain stieg die Kontraktilität deutlich an, erreichte aber die Ausgangswerte nicht wieder (55).

BENTHE et al. (6) untersuchten an der Katze den Wert einer prophylaktischen Digitalisierung im Vergleich zu Glykosidgaben erst nach Einleitung der Narkose. Danach ist die prophylaktische Digitalisierung insofern angezeigt als die Arrhythmiegefährdung geringer und der Inotropieeffekt stärker ausgeprägt sind.

Während und nach Operationen ist mit einer erhöhten Irritabilität des Herzens zu rechnen, die sich in Arrhythmien manifestiert. Nach einer Zusammenstellung bei DEUTSCH und DALEN (2o) handelt es sich in ca. 7o% um Vorhofflimmern oder -Flattern. Rhythmusstörungen sind umso häufiger, je älter die Patienten sind.

Unter Digitalis werden derartige Rhythmusstörungen seltener beobachtet (Lit. bei 2o). Die glykosidbedingte Überleitungsverzögerung erschwert das Auftreten von Tachykardien (52).

Die Gabe von Digitalisglykosiden vor Narkose und Operation erscheint daher gerechtfertigt. Dennoch gibt es Gründe gegen eine generelle prophylaktische Digitalisierung vor Operationen. Diese betreffen die Tatsache, daß Glykoside selbst Rhythmusstörungen verursachen. Außerdem können sie die Behebung aufgetretener tachykarder Arrhythmien mittels Kardioversion behindern (35). Bei der geringen therapeutischen Breite dieser Pharmaka ist die Häufigkeit glykosidbedingter Rhythmusstörungen erheblich: in einer prospektiven Studie unter digitalisierten internistischen Patienten fanden BELLER et al. (3) 23%, EVERED und CHAPMAN (28) 22% mit toxisch bedingten EKG-Veränderungen, am häufigsten av-Knotenrhythmus, Bi- oder Trigeminus, av-Knotentachykardie, mono- und polytope ventrikuläre Extrasystolen.

Unumstritten ist die Forderung, Patienten mit manifester Herzinsuffizienz zu digitalisieren; dasselbe gilt für Patienten mit absoluter tachykarder Flimmerarrhythmie. Auch die Fortführung der Glykosidtherapie bei kompensierter Herzinsuffizienz erscheint sinnvoll. Hingegen ist in der Herzchirurgie eine prophylaktische Digitalisierung bei suffizientem Herzen nicht einhellig anerkannt (Lit. bei 45). Nach Abwägung der Gefahren durch Unter- wie durch Überdosierung empfehlen DEUTSCH und DALEN (2o) die Gabe von Digitalisglykosiden in folgenden Fällen:

A) Zur Verhütung intra- oder postoperativer Herzinsuffizienz bei
   1. Herzinsuffizienz in der Anamnese, auch wenn jetzt kompensiert,
   2. Herzvergrößerung in der Thoraxaufnahme,
   3. Zeichen für Rechts- oder Linksbelastung im EKG,
   4. Hinweis auf Koronarinsuffizienz aus EKG oder Anamnese;

B) Zur Verhütung oder Kontrolle postoperativer Arrhythmien bei
   1. Episoden von Vorhofflimmern oder -Flattern in der Anamnese,
   2. herzchirurgischen Patienten,
   3. Patienten über 5o Jahre vor thoraxchirurgischen Eingriffen,
   4. Patienten mit Aorten- oder Mitralstenose.

Ergänzend gibt MEYER (45) präoperativ allen Patienten über 6o Jahren Glykoside, da die Wahrscheinlichkeit einer latenten Herzinsuffizienz oder einer koronaren Minderperfusion ab der 7. Lebensdekade deutlich ansteige.

Die Empfehlungen zur prophylaktischen präoperativen Digitalisierung stellen Regeln dar, die bisher überwiegend auf qualitativen Überlegungen basieren. Das tatsächliche

Ausmaß der Gefährdung operativer Patienten durch eine Therapie mit Glykosiden erfordert einschlägige Untersuchungen. Die Arbeiten zur Toxizität dieser Substanzen beziehen sich auf internistische Kollektive (3, 16, 28). In einem operativen Krankengut kann jedoch kaum dieselbe Häufigkeit toxischer Wirkungen erwartet werden wie bei herzinsuffizienten Patienten unter chronischer Glykosidzufuhr.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Glykosidkonzentrationen im Plasma bei präoperativ digitalisierten Patienten zum Zeitpunkt der Operation bestimmt. Die Beziehung zur verabreichten Sättigungsdosis, zur Dauer der Sättigung und zur Erhaltungsdosis wurden untersucht, ebenso die Frage, ob eine bereits prästationär begonnene Glykosidtherapie zu denselben Konzentrationen führt wie die Digitalisierung in der Klinik. Bei den Patienten mit subtherapeutischen und mit toxischen Glykosidspiegeln wurde versucht, Ursachen für diese Abweichungen vom Bereich der therapeutischen Plasmakonzentrationen zu finden.

2. Bestimmung von Digoxin im Plasma

Die Bestimmung von Digoxinkonzentrationen in Körperflüssigkeiten ist erst seit wenigen Jahren möglich. Für den bei Plasma in Betracht kommenden Messbereich von ca. o,2 - 5 ng/ml (o,2 - 5 : $1o^{-9}$ g/ml) sind chemisch-analytische Methoden zu unempfindlich und die modernen chromatographischen Methoden zu aufwendig. Die Bestimmungsmethoden, die auch im klinischen Labor Anwendung finden können, basieren auf biochemischen oder immunologischen Reaktionen, deren Ablauf in vitro durch radioaktiv markierte Reaktionsteilnehmer verfolgt und gemessen wird.

Auf der Grundlage der Beobachtung, daß Digitalisglykoside die Aufnahme von Kalium in die Zelle behindern, entwickelte LOWENSTEIN (43) eine Messanordnung, bei der anstelle von Kalium radioaktiv markiertes Rubidium als Tracer dient, dessen Aufnahme durch Erythrocyten in Abhängigkeit von der Glykosidkonzentration der zu messenden Probe bestimmt wird. Der ^{86}Rb-Assay ist verhältnismäßig einfach, schnell und für viele Fragestellungen ausreichend genau. Mit 1o ml Plasma je Bestimmung werden jedoch große Plasmamengen benötigt. Der Test mißt die Konzentration aller den Rubidiumeinstrom behindernden Substanzen. Insbesondere wird bei Anwesenheit verschiedener Glykoside in der Probe die Gesamtaktivität bestimmt.

Die Bindung von Glykosiden an die K-Na-ATPase ist die Grundlage für eine von BROOKER und JELLIFFE (1o) erarbeitete Bestimmungsmethode, bei der die glykosidabhängige Verdrängung von ^{3}H-Ouabain aus dessen Bindung an die K-Na-ATPase gemessen wird. Der sehr empfindliche Test mißt ebenfalls die gesamte Glykosidaktivität der Probe.

Weite Verbreitung für Plasmakonzentrationsbestimmungen hat der von SMITH et al. (57) entwickelte Radioimmunassay für Digoxin gefunden, der sich methodisch an den Assay für Insulin von YALOW und BERSON (66) anlehnt unter Verwendung eines von BUTLER und CHEN (12) hergestellten Antikörpers gegen Digoxinalbumin. Der Test ist einfach, empfindlich und spezifisch für Digoxin. Er beruht auf der in-vitro-Messung der Verdrängung von radioaktiv markiertem Digoxin aus seiner Bindung an einen spezifischen Digoxinantikörper in Abhängigkeit von der Digoxinkonzentration der Probe.

Die Markierung kann mit ^{3}H erfolgen (57), auch mit dem ^{125}J-Tyrosin-Ester des Digoxins als Gammastrahler sind gute Ergebnisse erzielt worden (25). Die Antikörper werden von Tieren gewonnen, denen an Albumin (12) oder an Polylysin (27) chemisch gebundenes Digoxin als Antigen injiziert worden war. Nach Inkubation des digoxinspezifischen Antikörpers mit ^{3}H-Digoxin und der zu bestimmenden Probe entsteht bei der Methode nach SMITH eine ^{3}H-Digoxin-Antikörperkonzentration, die umgekehrt proportional zur Digoxinkonzentration der Probe ist. Die Abtrennung dieses ^{3}H-Antikörperkomplexes aus dem Reaktionsgemisch erfolgt mit Adsorbentien, z.B. dextranbeschichteter Holzkohle, die den nicht gebundenen Digoxinanteil adsorbiert und den wegen seiner Teilchengröße nicht adsorbierbaren gebundenen Anteil nach Zentrifugieren im Überstand zurückläßt. Der Überstand wird abgetrennt und die Betastrahlung des ^{3}H-Digoxins im Szintillationszähler gemessen. Die Auswertung erfolgt anhand einer Eichkurve.

3. Plasmadigoxinkonzentration und pharmakologische Wirkung

Aussagen aus Plasmakonzentrationen über die Glykosidwirkung am Herzen setzen voraus, daß Stärke der Wirkung und Höhe der Konzentration korrelieren. Untersuchungen der Toxizität in Abhängigkeit von der Konzentration im Plasma (3, 57, 59), Bestimmungen der Digitaliskonzentration im Myokard (7, 18, 23), sowie Kontraktilitätsmessungen (19, 53, 63), haben diese Annahme im Prinzip bestätigt.

In einer Übersicht über die Ergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen konstatieren SMITH und HABER (60) eine nahezu einhellige Übereinstimmung über einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Plasmakonzentration und dem Auftreten toxischer Symptome. Bei großer Streubreite fanden COLTART et al. (18) ein durchschnittliches

Plasma-Myokard-Konzentrationsverhältnis für Digoxin von 1 : 67. Zu ähnlichen Resultaten gelangten BERTLER und REDFORS (7). SHAPIRO et al. (53) verglichen die linksventrikulären Austreibungszeiten (LVETI) mit der Plasmakonzentration vor und nach Verabreichung von Digoxin. Veränderungen der Austreibungszeit und Konzentrationsverlauf korrelierten signifikant. WEISSLER et al. (63) bestimmten nach Glykosidgabe die Verkürzung der elektromechanischen Systole (Δ QS_2) in Abhängigkeit vom Verlauf des Plasmadigoxinspiegels. Die Veränderung dieser Verkürzung folgte wie die der Konzentration einer Exponentialfunktion mit einer Halbwertszeit von 42 Stunden. Die Veränderungen in der Dauer der elektromechanischen Systole und der Serumkonzentration korrelierten signifikant (r = o,79).

Die Streuung der Beobachtungsdaten läßt jedoch vermuten, daß die Konzentrations-Wirkungsrelation von einer Reihe von Rahmenbedingungen abhängt, deren Einflüsse zu den großen Unterschieden in der myokardialen Reaktion auf die Digitalistherapie beitragen.

Aus pharmakokinetischen Gründen kann eine enge Konzentrations-Wirkungsbeziehung nicht für jeden Zeitpunkt erwartet werden. Der richtige Meßzeitpunkt wäre jener, bei dem sich ein Gleichgewicht zwischen Resorption, Diffusion und Rückdiffusion im Gewebe, Verstoffwechselung und Ausscheidung über Galle und Niere eingestellt hat. Dieses Gleichgewicht ist erst 1o - 12 Stunden nach der letzten Zufuhr erreicht (48). Nach neueren Befunden von RIETBROCK et al. (5o) wird jedoch auch jetzt keine eigentliche Gleichgewichtseinstellung mit eliminationsbestimmter Geschwindigkeitskonstante erreicht. Vielmehr verlangsamt sich der Konzentrationsabfall im Plasma nach 48 - 96 Stunden als Ausdruck einer Rückdiffusion des Glykosids

aus sogenannten "deep compartments". Mit dem Vorliegen solcher Kompartimente, die sich mit den andern Kompartimenten nur verzögert ins Gleichgewicht setzen und die mit ihrem Digoxinbestand die Konzentration in den übrigen Körperflüssigkeiten und Geweben regulieren können, verbietet sich in vielen Fällen ein direkter Schluß aus der Höhe des Plasmaspiegels auf die Wirkung am Herzen. Die Plasmakonzentration wird nicht mehr allein durch das Verhältnis von Zufuhr und Elimination bestimmt, sondern hängt auch vom Sättigungszustand der "deep compartments" ab. Gleiche Plasmakonzentrationen, zum gleichen Zeitpunkt bestimmt nach einmaliger Gabe oder nach einer Repetitionsdosis können unterschiedliche kardiale Wirkungen repräsentieren.

Als bedeutsam für die Höhe der Toxizitätsschwelle haben sich die Konzentrationen der Elektrolyte Kalium, Natrium, Calcium und Magnesium erwiesen (Lit. bei 60). Störungen des Säure-Basen-Status führen wahrscheinlich nicht direkt, sondern über die resultierenden Elektrolytshifts zu einer veränderten myokardialen Reaktion auf die Glykosidtherapie (8). Hypoxie steigert die Digitalisempfindlichkeit des Herzens (4). Auch der Funktionszustand der Schilddrüse beeinflußt den Glykosidbedarf (22). So sind zur Kompensation einer Herzinsuffizienz bei hyperthyreoter Stoffwechsellage höhere Glykosiddosen erforderlich als bei euthyreoten Patienten. Nicht zuletzt ist es die zugrunde liegende Herzkrankheit selbst, die, unabhängig von den angeführten Faktoren, die Toxizitätsschwelle beeinflußt (56), beispielsweise über eine erhöhte Empfindlichkeit der pathologisch gedehnten Herzmuskelfaser.Gegenüber dem Gesunden ist die Halbwertzeit für

digitalisbedingte Veränderungen der elektromechanischen Systolendauer bei herzinsuffizienten Patienten verlängert (63).

Diese Befunde raten zur Vorsicht in der Bewertung von Plasmadigoxinkonzentrationen. Toxischer und therapeutischer Bereich überlappen sich. Die Digitalistherapie kann daher nicht allein anhand der Plasmaspiegel gesteuert werden, sondern erfordert zusätzliche klinische Informationen und therapeutische Schritte. Unter diesen Kautelen wird jedoch der klinische Wert der Konzentrationsbestimmungen hoch veranschlagt (56). Ihr Gewicht für die oft nicht einfache klinische Entscheidung, ob bei einem Patienten Über- oder Unterdosierung vorliegt, wird ebenso hervorgehoben wie für die Steuerung der Glykosidtherapie bei Patienten mit Resorptions- oder Eliminationsstörungen.

4. Einflüsse auf die Dosis- Konzentrationsbeziehung

Zwischen Dosis und Plasmakonzentration kann nur dann eine konstante Beziehung erwartet werden, wenn die Resorptions-, Metabolisierungs-, Verteilungs- und Eliminationsprozesse ungestört ablaufen. Das ist nicht immer gesichert.

HEIZER et al. (34) zeigten, daß bei Malabsorptionssyndrom nur Spuren von oral verabreichtem Digoxin resorbiert werden, bei Maldigestion infolge von Pankreasinsuffizienz hingegen ist die Resorption kaum gestört. Gesteigerte Darmmotilität vermindert, herabgesetzte Motilität steigert die Aufnahme (44). LINDENBAUM et al. (41) beobachteten eine Resorptionshemmung durch Neomycin. WHITE et al. (64) untersuchten den Konzentrationsverlauf in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme:

postprandial verabreichtes Digoxin führt zu einer verringerten Spitzenkonzentration, die Resorptionsquote selbst ist jedoch nicht verändert. Auch die galenische Zubereitung der Glykoside ist nicht gleichgültig für die erreichbare Plasmakonzentration. LINDENBAUM (42) beobachtete bedeutende Unterschiede der Plasmaspiegel bei Verabreichung gleicher Dosen von Digoxin verschiedener Hersteller. Die Größenunterschiede waren überwiegend durch Differenzen in den Zerfalls- und Auflösungsgeschwindigkeiten bedingt. Geringere Schwankungen in der biologischen Verfügbarkeit (52,4 - 87,3 %) beobachtete RIETBROCK (51) an 6 in der Bundesrepublik Deutschland vertriebenen Mono- und Kombinationspräparaten von Digoxin.

Der Einfluß der Nierenfunktion auf die Elimination von Digoxin wurde erstmals von DOHERTY et al. (21) untersucht. Da die renale Ausscheidung dieses Glykosids überwiegend durch die glomeruläre Filtrationsrate bestimmt wird (9), besteht eine enge Beziehung zur endogenen Kreatininclearance sowie zur Inulin-Clearance (33).

Bei verminderter Elimination im Gefolge einer renalen Insuffizienz kommt es unter gleichbleibender Dosierung mit den üblichen Erhaltungsdosen von o,25 bis o,5 mg pro Tag regelmäßig zur Kumulation, die sich in einem Anstieg des Plasmaspiegels ausdrückt und schließlich zum Auftreten toxischer Symptome führt. So steigt die Plasmakonzentration steil an, sobald die glomeruläre Filtrationsrate unter 5o % absinkt (3o). Bei Patienten ohne grobe Einschränkung der Nierenfunktion kann der Glykosidspiegel bereits

erhöht sein, wenn die Inulinclearance nur mäßig vermindert ist und eine Retention harnpflichtiger Stoffe noch nicht beobachtet wird. Die durch Einschränkung des Glomerulumfiltrats verminderte Glykosidelimination führt in Einzelfällen bereits ohne die Zeichen einer Niereninsuffizienz zu Konzentrationen, die im toxischen Bereich liegen (33).

Die Abhängigkeit des Glykosidspiegels von der glomerulären Filtration und die Tatsache, daß diese Größe mit zunehmendem Alter auch ohne das Auftreten manifester Insuffizienzerscheinungen abfällt, trägt zur Erklärung für den niedrigen Glykosidbedarf älterer Menschen ebenso bei wie für die Beobachtung, daß Zustände mit chronisch erniedrigtem Herzzeitvolumen mit der Folge einer verminderten glomerulären Filtration zu höheren als den erwarteten Plasmakonzentrationen führen (39).

Das Körpergewicht als mögliche Bezugsgröße des Verteilungsraums ist in seinem Einfluß auf die Plasmadigoxinkonzentration verschiedentlich untersucht worden. So sah LARBIG (4o) bei schweren Patienten signifikant niedrigere Konzentrationen. FALCH (3o) hingegen konnte in einem gepaarten Versuch unter Ausschaltung renaler Einflüsse keine Abhängigkeit des Plasmaspiegels von Länge, Gewicht und Körperoberfläche finden.

Nahezu alle Untersuchungen setzen voraus, daß die verordnete Dosis vom Patienten tatsächlich eingenommen wird. Daß dabei keine Fehler auftreten,kann allenfalls für Untersuchungen gelten, bei denen das Glykosid parenteral verabreicht wird oder die Einnahme unter Aufsicht erfolgt. Vermutlich sind auch solche Ergebnisse ver-

lässlicher, bei denen die Patienten über das Ziel der Behandlung orientiert und mithin zur regelmäßigen Einnahme stärker motiviert sind. In vielen Fällen, bei ambulanten Patienten möglicherweise häufiger als bei stationären, kann vermutet werden, daß Unterschiede in den Plasmakonzentrationen keiner der bisher beschriebenen Determinanten zugeordnet werden dürfen, sondern Einnahmefehler darstellen. Derartige Fehler sind zumindest immer dann wahrscheinlich, wenn die Erwartungswerte von den beobachteten Konzentrationen im Plasma erheblich unterschritten werden.

Nur 9 der 23 ambulanten Patienten von CHAVAZ et al. (16), deren Medikamenteneinnahme kontrollierbar war, hatten die vorgeschriebene Dosis, 3 Patienten hatten mehr, 11 Patienten hatten weniger Tabletten eingenommen. Obwohl bei keinem der Patienten eine Resorptionsstörung vorlag, waren die Plasmakonzentrationen bei 7 Patienten gleich Null, oder es wurden nur Spuren von Digitalis gemessen.

WEINTRAUB et al. (62) verglichen die Glykosidkonzentrationen von Patienten, die sie anhand von Antworten auf Fragen nach ihren Einnahmegewohnheiten als verlässlich oder unzuverlässig qualifizierten. Verlässliche Patienten wiesen signifikant höhere Plasmakonzentrationen auf. 38 % der weniger verlässlichen Patienten hatten Digoxinspiegel $< 0{,}5$ ng/ml, bei 27 % war Digoxin überhaupt nicht nachweisbar.

SHEINER et al. (54) bestimmten bei ambulanten Patienten niedrigere Konzentrationen als bei stationären. Nach sorgfältiger Faktorenanalyse konnte als Ursache

für den Unterschied mangelnde Verlässlichkeit der Patienten wahrscheinlich gemacht werden.

5. Therapeutischer Konzentrationsbereich

Kriterium für eine Glykosidintoxikation ist nach SMITH et al. (57)das Auftreten einer oder mehrerer der nachstehend aufgeführten Reizbildungs- oder Reizleitungsstörungen bei digitalisierten Patienten:

a) supraventrikuläre Tachykardie mit Blockierung;
b) häufige oder multifokale vorzeitig einfallende ventrikuläre Extrasystolen, ventrikuläre Tachykardie oder Bigemini;
c) Vorhofflimmern mit einer Ventrikelfrequenz unter 5o/min und vorzeitig einfallende ventrikuläre Extrasystolen;
d) Sinusrhythmus mit av-Block 2. oder 3. Grades.

Die Intoxikation gilt als gesichert, wenn sich die beschriebenen Symptome nach Absetzen des Medikaments zurückbilden.

Die Schwierigkeit der Erkennung einer Glykosidintoxikation liegt darin, daß keine Herzrhythmusstörung pathognomonisch für eine Überdosierung ist. Alle angeführten Rhythmusstörungen kommen bei Herzpatienten vor auch ohne daß eine Vergiftung vorliegen muß (3).

SMITH et al. (57) fanden eine mittlere toxische Digoxinkonzentration von 3,3 ng/ml, BERTLER und REDFORS (7) bestimmten mit einem ^{86}-Rb-Assay 2,4 ng/ml, bei EVERED und CHAPMAN (28) betrug die mittlere toxische Plasmakonzentration 3,36 ng/ml, bei OLIVER (46) 3,o ng/ml und bei BELLER et al. (3) 2,3 ng/ml. Wichtiger noch als die mittlere toxische Konzentration ist die Streuung dieser Werte. Bei allen Autoren überlappten sich therapeutischer und toxischer Bereich,

so daß aus den Konzentrationen allein eine eindeutige Antwort auf die Frage nach dem Vorliegen einer Vergiftung nicht gegeben werden kann.

Es ist jedoch möglich, aus den Angaben einiger Arbeitsgruppen für verschiedene Plasmakonzentrationen die Häufigkeit einer Intoxikation zu errechnen (Abb.1)

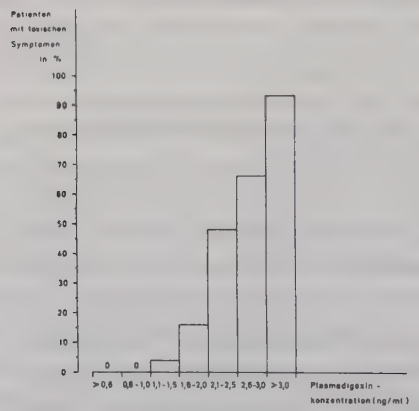

Abb. 1: Häufigkeit von Intoxikationen in Abhängigkeit von der Plasmakonzentration, errechnet nach Angaben von SMITH (57), EVERED und CHAPMAN (28), CHAVAZ (16), CHRISTIANSEN (17) und WHITING (65).

Konzentrationen bis 1,5 ng/ml führen in 4 % der Fälle zu Vergiftungssymptomen. Jedoch bereits bei 1,5 - 2,o ng/ml muß mit 16 % Intoxikationen gerechnet werden. Bei 2 - 2,5 ng/ml sind 48 %, bei mehr als 3 ng/ml 93 % der Patienten intoxikiert.

Die untere therapeutische Grenze kann ebenfalls nur aufgrund klinischer Beobachtungen bestimmt werden. Aus Untersuchungen über den Zeitpunkt des Eintritts der Kompensation nach Gabe von Glykosiden und der erneuten Dekompensation nach Absetzen der Therapie kann angenommen werden, daß bei Absinken der Vollwirkdosis auf einen Wirkungsrest von 25 % die therapeutische Wirkung erlischt (2). Da Wirkungsverlust und Konzentration mit guter Korrelation parallel verlaufen (63), entspricht dem minimalen Wirkungsrest von 25 % eine Plasmakonzentration von o,4 - o,5 ng/ml, wenn entsprechend der Vollsättigungsdosis von einer oberen Grenze der Plasmakonzentration von 1,5 - 2 ng/ml ausgegangen wird.

OLIVER et al. (46) beobachteten, daß bei Patienten mit Vorhofflimmern Digoxinspiegel von o,5 ng/ml nicht ausreichten, um eine Frequenzreduktion zu erzielen. CHAVAZ et al. (16) bestimmten bei digitalisierten herzinsuffizienten Patienten mit Dekompensationszeichen durchschnittliche Digoxinkonzentrationen von o,9 ng/ml. Bei kompensierter Insuffizienz und unter Ausschluß der Patienten mit toxischen Symptomen betrug die Konzentration des Glykosids im Plasma durchschnittlich 1,3 ng/ml. Aus den Angaben von CHAVAZ läßt sich die Häufigkeit der Kompensation in Abhängigkeit von der

Plasmakonzentration berechnen. Danach ist bei Digoxinspiegeln unter o,6 ng/ml die Kompensation einer Herzinsuffizienz wenig wahrscheinlich, bei Glykosidkonzentrationen ab o,6 ng/ml aber werden bereits Kompensationsraten von ca. 8o % erzielt (Abb. 2).

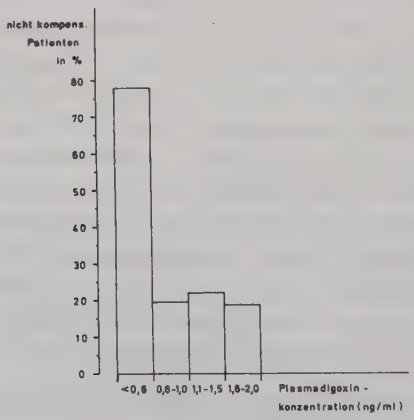

Abb 2: Häufigkeit der Dekompensation digitalisierter herzinsuffizienter Patienten in Abhängigkeit von der Plasmadigoxinkonzentration, errechnet nach Angaben von CHAVAZ (16), für Patienten ohne Intoxikationszeichen.

Als therapeutischer Bereich können die Konzentrationen angesehen werden, die bei vertretbar kleiner Intoxikationsrate eine maximale Kompensationsquote gewährleisten. Dieser Bereich reicht von o,6 bis 1,5 ng/ml. Plasmaspiegel unter o,6 ng/ml sind mit hoher Wahrscheinlichkeit therapeutisch nicht wirksam - subtherapeutischer Bereich - , Konzentrationen von 1,5 - 2,o ng/ml bergen bereits eine nennenswerte Gefahr für den Patienten - subtoxischer Bereich -, und Konzentrationen ab 2,o ng/ml führen so häufig zu Vergiftungserscheinungen, daß die Bezeichnung toxischer Bereich gerechtfertigt erscheint.

B) METHODE

1. Patienten

Von 972 im Verlauf von 21 Operationstagen elektiv operierten erwachsenen Patienten (über 21 Jahre) der zentralen Operationsabteilung des Klinikums Steglitz der Freien Universität Berlin waren 27o (27,8 %) digitalisiert. Tabelle 1 zeigt ihre Aufgliederung nach den verabreichten Präparaten.

Tab. 1: Verteilung der digitalisierten Patienten nach den verabreichten Glykosidpräparaten

	n
Digoxin (Lanicor(R))	235
ß-Methyldigoxin (Lanitop(R))	2
ß-Acetyldigoxin (Novodigal(R))	24
Digoxinkombinationspräparate	4
Digitoxin (Digimerck(R))	5
	27o

Wegen der unbekannten biologischen Verfügbarkeit wurden Proben von Patienten mit Kombinationspräparaten nicht ausgewertet. Bei der hohen Spezifität des zur Digoxinbestimmung verwendeten Antikörpers konnten auch die 5 mit Digitoxin behandelten Patienten nicht in die Untersuchung einbezogen werden. Eine gemeinsame Auswertung mit den Patienten unter Digoxintherapie wäre schon wegen der erheblichen Unterschiede in der Pharmakokinetik beider Substanzen nicht sinnvoll gewesen. Von den Patienten, die Digoxin erhielten, konnte in 15 Fällen keine Probe entnommen werden, in 1o Fällen war infolge technischer Fehler eine

Auswertung nicht möglich; 3 Patienten standen zum Zeitpunkt der Probenentnahme unter Spironolacton. Wegen der Kreuzreaktion des Digoxinantikörpers mit dieser Substanz kann es in Anwesenheit von Spironolacton zu falsch positiven Bestimmungen von Digoxin kommen (7). Proben dieser drei Patienten wurden daher nicht ausgewertet. Dagegen sind Kreuzreaktionen des Antikörpers mit Cortisol erheblich schwächer. Eine Stunde nach Injektion führen 1oo mg Cortisol i.v. zu einer scheinbaren Zunahme der Plasmadigoxinkonzentration von o,5 ng/ml (7, 13, 29). Patienten unter Steroidtherapie brauchten daher von der Untersuchung nicht ausgeschlossen zu werden.

233 Proben waren verwertbar. Tabelle 2 zeigt die Verteilung der zur Auswertung gelangten Patienten nach den verabreichten Glykosidpräparaten.

Tab. 2: Verteilung der zur Auswertung gelangten Patienten nach den verabreichten Glykosidpräparaten.

	n
Digoxin (Lanicor(R))	2o7
davon Tabletten	197
Ampullen (i.v.)	1o
ß-Methyldigoxin (Lanitop(R))	2
ß-Acetyldigoxin (Novodigal(R))	24
	233

Die Dosen der 1o Patienten, die Digoxin parenteral verabreicht erhielten, wurden zur besseren Vergleichbarkeit entsprechend einer biologischen Verfügbarkeit von 6o % für oral zugeführtes Digoxin auf fiktive orale Dosen umgerechnet.

Als therapeutisch gleichwertig wurden betrachtet: o,25 mg Lanicor, o,2 mg Novodigal und o,1 mg Lanitop Tabletten.

In Tabelle 3 ist die Altersstruktur des untersuchten Patientenkreises dargestellt.

Tab. 3: Altersverteilung der Patienten

Altersgruppe	n	%
unter 3o Jahre	-	-
3o - 39 "	4	1,7
4o - 49 "	11	4,7
5o - 59 "	39	16,7
6o - 69 "	95	4o,8
7o - 79 "	74	31,8
8o - 89 "	1o	4,3
	233	1oo,o

Das Durchschnittsalter betrug 65,1 Jahre.

Über die Verteilung nach Operationsarten unterrichtet Tabelle 4.

Tab. 4: Verteilung der Patienten nach Operationsarten.

	n	%
Weichteileingriffe mit Eröffnung einer Körperhöhle	78	33
Große Weichteileingriffe ohne Eröffnung einer Körperhöhle	79	34
Kleine Eingriffe an den Weichteilen	55	24
Große Eingriffe am Knochengerüst	15	6
Kleine Eingriffe am Knochengerüst	2	1
Eingriffe am ZNS	4	2
	233	1oo

Über die dabei angewandten Anästhesieverfahren gibt Tabelle 5 Auskunft.

Tab. 5: Anästhesieverfahren

	n	%
Halothan/O_2/N_2O/ Maske	31	13
Halothan/O_2/N_2O/ Intubation	72	31
Droperidol/Fentanyl/O_2/N_2O/ Intub.	114	49
Lumbale Spinalanästhesie	16	7
	233	100

Tabelle 6 zeigt die Verteilung nach Indikationen zur Digitalisierung.

Tab. 6: Indikationen zur Glykosidtherapie und Verteilung der Patienten auf die Hauptgruppen.

	n	%
1. Absolute Indikation zur Glykosidbehandlung vor Operationen	25	11
a) manifeste Herzinsuffizienz		
b) absolute Tachyarrhythmie mit Vorhofflimmern		
2. Prophylaktische Glykosidbehandlung....	179	77
a) latente und kompensierte Herzinsuffizienz (Anamnese und/oder Röntgen)		
b) Zeichen der Rechts-oder Linksbelastung im EKG		
c) Koronare Herzkrankheit (Anamnese und/oder EKG)		
d) Mitral- oder Aortenstenose		
e) Patienten über 60 Jahre		
3. Keine Indikation zur Glykosidbehandlung	29	12
	233	100

Für 11 % der Patienten bestand eine absolute Indikation zur Glykosidtherapie. Eine prophylaktische Digitalisierung war für 77 % angezeigt. Mit 12 % erhielt jeder achte Patient Digoxin, ohne daß eine der angegebenen Indikationen vorgelegen hätte.

2. Analytische Methode

Die Blutproben wurden am Operationstag bei Narkoseeinleitung in heparinisierte Röhrchen entnommen. Es wurde darauf geachtet, daß die letzte Glykosidzufuhr mindestens 12 Stunden zurücklag.

Die Proben wurden zentrifugiert, je 1 ml Plasma für Doppelbestimmungen abpipettiert und bei - 20°C bis zur Messung (längstens 4 Wochen) aufbewahrt.

^{3}H-Digoxin mit einer spezifischen Aktivität von 8 Ci/mMol stammte von N E N (Boston), der durch Sensibilisierung von Kaninchen mit Digoxin-Albumin gewonnene Antikörper von LARBIG (Tübingen). Er war in gleicher Weise verwendbar für Digoxin, ß-Methyldigoxin und ß-Acetyldigoxin.

Alle Proben wurden an einem Tag gegen eine Eichreihe gemessen. Die Standardabweichung aus Dreifachbestimmungen bei 0,25 - 10,0 ng/ml Plasma betrug $\pm$ 3,0 %. Ein Zusatz von 1,0 ng zu einzelnen Proben verschieden hohen Digoxingehalts erhöhte die gemessene Konzentration um durchschnittlich 1,05 ng.

Ausführung: (38, 58)

1. Reagenzien

a) Digoxin Merck (3o47), daraus
Digoxin-Stammlösung 1mg/1oo ml Äthanol 7o %,
davon Verdünnungen mit Pufferlösung

a) o,o5 ml/2o ml Pufferlösung
b) o,1o ml/2o ml "
c) o,1o ml/1o ml "
d) o,2o ml/1o ml "
e) o,3o ml/1o ml "
f) o,4o ml/1o ml "
g) o,5o ml/1o ml "
h) o,75 ml/1o ml "
i) 1,oo ml/1o ml "

o,1 ml von a) - i) auf je 1o ml radioaktivitäts- und digoxinfreies Plasma ergaben die Eichstandards.

b) ^{3}H-Digoxin N E N (NET-293), spezif. Aktivität 8 Ci/mMol,
1o nCi entsprechen ca. 1 ng ^{3}H-Digoxin

c) Digoxin-Antikörper (Larbig)
Endverdünnung mit Pufferlösung 1 : 14o ooo
(Antikörperbindungskapazität ca. 5o %)

d) Puffer:
o,15 M NaCl + o,o1 M $K_2HPO_4 \cdot 3\,H_2O$ gelöst in 5 l Aqua dest. und mit 1 n HCl eingestellt auf pH 7,4

e) Adsorbens

aa) Puffer:
Na-Barbital 14,714 g +
Na-Acetat 9,714 g +
Aqua dest.ad 5oo ml
Zugabe von 1 8oo ml NaCl o,85 % und 1oo ml o,1 n HCl zu je 1oo ml Barbitalpuffer

bb) Kohle-Suspension:
Norit A (Serva - 3o89o) 5 %-ig unter Verwendung des Barbitalpuffers

cc) Dextranlösung:
Dextran T7o (Pharmacia Fine Chemicals AB - 49 88) o,5 %-ig unter Verwendung des Barbitalpuffers

dd) Dextranbeschichtete Aktivkohle:
gleiche Volumina der Kohlesuspension und der Dextranlösung; Aufbewahrung nach kurzem Schütteln bei 4 °C.

f) Szintillator: INSTA-GEL (Packard 3151)

2. Ansatz:

1ooo µl Plasma
1oo µl ^{3}H-Digoxin (1o nCi)
1oo µl Antikörper (1 : 1167o)

Inkubation im Wasserbad bei 37°C für 3o Minuten, rasche Abkühlung und Einbringen von o,5 ml Dextran-Aktivkohle-Suspension (4° C); Schütteln, nach spätestens 5 Minuten Zentrifugieren mit 1 75o g für 1o Minuten. Dekantieren des Überstandes in Zählgläser, Zuführen von o,5 ml 1 n HCl und 16 ml INSTA-GEL. Nach einigen Stunden Ruhe Messung der Radioaktivität im Szintillationszähler (Packard Tri-Carb, Mod. 338o).

Abbildung 3 zeigt die Eichkurve(dpm)mit dem konzentrationsabhängigen Verlauf der Verdrängung des radioaktiven Digoxins durch nicht markiertes Digoxin aus der Antikörperbindung. Die Kurve hat die Form einer Hyperbel. Wird für jede Eichstandardkonzentration C_x der Quotient C_o/C_x (C_o = Zerfallszahl/min in Abwesenheit von nicht markiertem Digoxin, C_x = Zerfallszahl/min des jeweiligen Eichstandards) gebildet, so entsteht eine Gerade, welche die Ordinate theoretisch bei $C_o/C_x = 1$ schneidet. Die Regressionsgerade der Abbildung 3 hat die Funktion $C_o/C_x = o,78 + o,62\ x$; der Regressionskoeffizient r beträgt o,9997.
Aufgelöst nach x ergibt sich

$$x\ (ng/ml) = C_o/C_x \cdot 1,61 - 1,26$$

Nach Einsetzen des Quotienten C_o/C_x jeder Probe in die obige Gleichung läßt sich die gesuchte Glykosidkonzentration in ng/ml berechnen.

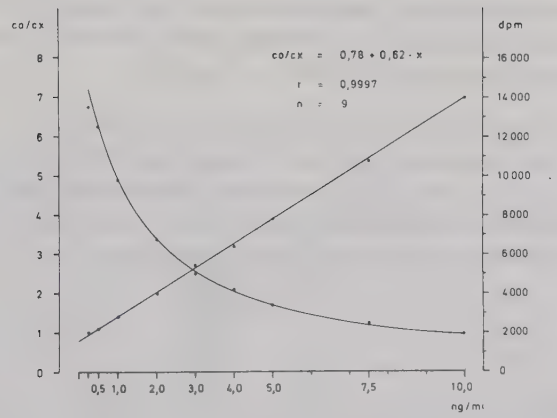

Abb. 3: Verdrängungskurve und Eichgerade

C) E R G E B N I S S E

1. Digoxinkonzentrationen im Plasma

Die durchschnittliche Plasmadigoxinkonzentration aller Patienten betrug 1,25 ng/ml (± o,58 S.D.). Die Patienten wurden vier Konzentrationsbereichen zugeordnet:

a) subtherapeutischer Bereich: weniger als o,6 ng/ml
b) therapeutischer Bereich: o,6 - 1,5 ng/ml
c) subtoxischer Bereich: 1,6 - 2,o ng/ml
d) toxischer Bereich: über 2,o ng/ml

Dabei ergab sich folgende Verteilung (Abb. 4): 1o % der Patienten hatten Plasmakonzentrationen unter o,6 ng/ml; 64 % lagen im therapeutischen, 19 % im subtoxischen Bereich; bei 7 % der Patienten wurden toxische Konzentrationen gemessen.

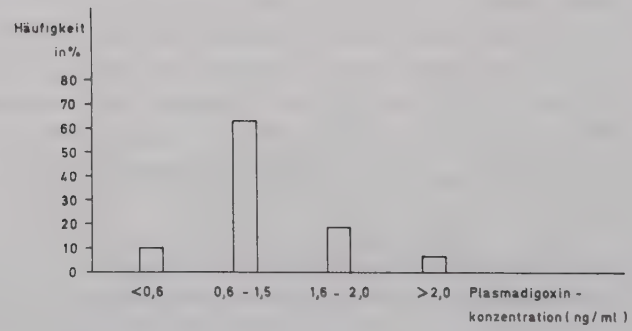

Abb. 4: Verteilung der Patienten nach der Plasmadigoxinkonzentration.

Eine eingeschränkte Nierenfunktion mit Serumkreatininkonzentrationen über 12,5mg/l lag bei 25 Patienten vor. Im Vergleich zu Patienten ohne Kreatininerhöhung fand sich bei diesen Patienten (Abb. 5) ein höherer Anteil sowohl im subtherapeutischen (16 %) wie im toxischen Konzentrationsbereich (2o %). Entsprechend war der Anteil der Patienten mit therapeutischen bzw. subtoxischen Glykosidkonzentrationen niedriger als bei den Nierengesunden (64 % gegenüber 85 %).

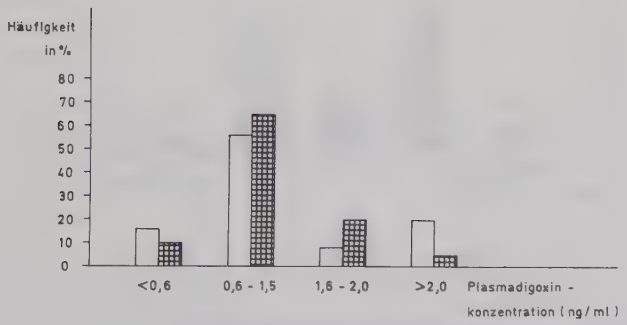

Abb. 5: Plasmadigoxinkonzentrationen bei
25 Patienten mit Serumkreatininwerten über 12,5mg/l und bei
2o8 Patienten ohne Kreatininerhöhung

2. Vorstationäre und stationäre Glykosidbehandlung

84 (36 %) der Patienten hatten Digoxin bereits vor der Klinikaufnahme genommen. 149 (64 %) wurden erst in der Klinik digitalisiert. Abbildung 6 zeigt die Verteilung der Plasmakonzentrationen bei diesen beiden Gruppen.

Abb. 6: Plasmadigoxinkonzentrationen bei
84 Patienten mit Digoxin vor Klinikaufnahme und von
149 Patienten, die in der Klinik digitalisiert wurden.

Vorbehandelte Patienten hatten häufiger subtherapeutische Glykosidspiegel als Patienten, die Digitalis erst in der Klinik erhielten (17 % gegenüber 7 %).

Werden in den Gruppenvergleich nur jene Patienten einbezogen, die längstens 5 Tage vor der Konzentrationsbestimmung zur Aufnahme gelangten, so wird der Unterschied signifikant (Abb.7, $p < 0{,}025$).

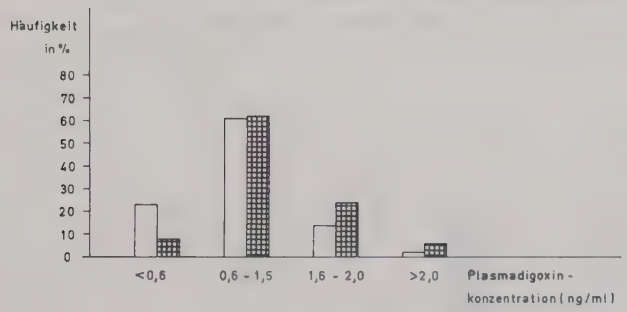

Abb. 7: Plasmadigoxinkonzentrationen bei Patienten mit höchstens 5-tägigem Klinikaufenthalt vor der Digoxinbestimmung

49 Patienten mit Digoxin vor Klinikaufnahme (1,06 ng/ml ± 0,57) und

97 Patienten, die in der Klinik digitalisiert wurden (1,28 ng/ml ± 0,51)

$p < 0{,}025$

23 % der bereits vor der Aufnahme mit Digitalis behandelten gegenüber 8 % der erst in der Klinik digitalisierten Patienten hatten subtherapeutische Plasmakonzentrationen. Die Mittelwerte betrugen bei vorbehandelten Patienten 1,o6 ng/ml ± o,57, bei den in der Klinik mit Digoxin eingestellten Patienten 1,28 ng/ml ± o,51.

Nach einem Klinikaufenthalt von 6 Tagen oder mehr waren die Unterschiede ausgeglichen und zwar im Wesentlichen durch den Rückgang des Anteils der unterdigitalisierten Patienten (Abb. 8).

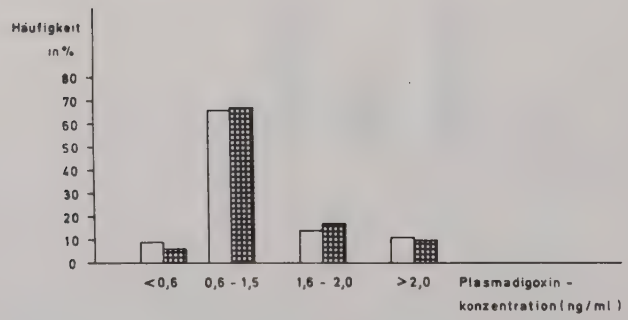

Abb. 8: Plasmadigoxinkonzentrationen bei Patienten mit mindestens 6-tägigem Klinikaufenthalt vor der Digoxinbestimmung

35 Patienten mit Digoxin vor Klinikaufnahme

52 Patienten, die in der Klinik digitalisiert wurden

3. Sättigung in Abhängigkeit von der Dauer und der Dosis

Die Höhe der erzielten Glykosidkonzentration steht in Relation zur Sättigungsdauer und -Dosis. Abb. 9 zeigt den Anstieg der durchschnittlichen Plasmakonzentrationen mit zunehmender Dosis und Dauer der Applikation.

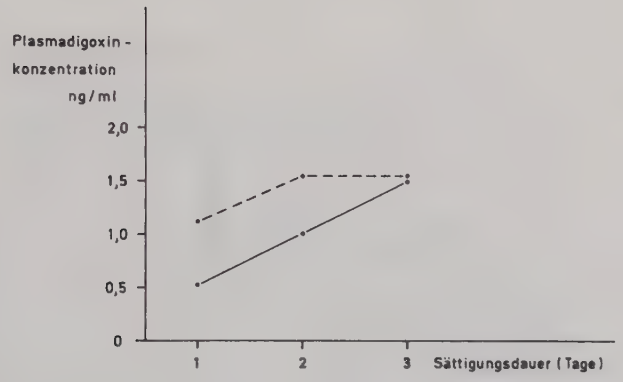

Abb. 9: Plasmadigoxinkonzentrationen von Patienten mit Serumkreatininwerten bis 12,5 mg/l in Abhängigkeit von der Sättigungsdauer und der Sättigungsdosis.

_____ Patienten, die weniger als 1 mg Digoxin pro Tag erhielten (n = 29),

------- Patienten, die 1 mg oder mehr Digoxin pro Tag erhielten (n = 27)

Betrug die Sättigungsdosis weniger als 1 mg pro Tag, so stiegen die Plasmakonzentrationen bis zum dritten Tag auf 1,5 ng/ml an. Diese Konzentration wurde bei Patienten mit Sättigungsdosen von 1 mg und mehr pro Tag bereits nach zwei Tagen erreicht. Sie liegt an der oberen Grenze des therapeutischen Konzentrationsbereichs. Die Sättigungsdosis pro Tag schwankte zwischen o,5 und 1,5 mg (1 Patient). Am häufigsten wurden Tagesdosen zwischen 3 und 5 Tabletten zu o,25 mg verordnet (Tab. 7).

Tab. 7: Sättigung mit Digoxin in mg pro Tag. Durchschnittliche Sättigungsdosis, berechnet als Quotient aus Gesamtdosis während der Sättigungsphase (mg) und Dauer der Sättigungsphase (Tage).

Durchschnittliche Dosis pro Tag (mg)	n
o,5o - o,74	5
o,75 - o,99	27
1,oo - 1,24	23
1,25 und mehr	1
	56

Die durchschnittlich pro Tag gegebene Sättigungsdosis war unabhängig von der Sättigungsdauer: bei kurzer (ein oder zwei Tage) wie bei längerer (drei oder vier Tage) Dauer der Sättigung wurden praktisch gleich hohe tägliche Dosen gegeben (Tab. 8).

Tab. 8: Sättigung mit Digoxin nach Dauer und Dosis

Dauer der Sättigung (Tage)	durchschnittl. Dosis pro Tag (mg)	n
1	o,87	12
2	o,9o	19
3	o,9o	23
4	o,94	2
		56

Zahlenmäßig überwog die kurzdauernde Sättigung (ein oder zwei Tage, 31 Patienten). Mittelschnelle Sättigung (drei oder vier Tage) wurde in 25 Fällen beobachtet.

Abbildung 1o zeigt die Plasmadigoxinkonzentrationen von Patienten zum Zeitpunkt des Übergangs von der Sättigungs- zur Erhaltungstherapie.

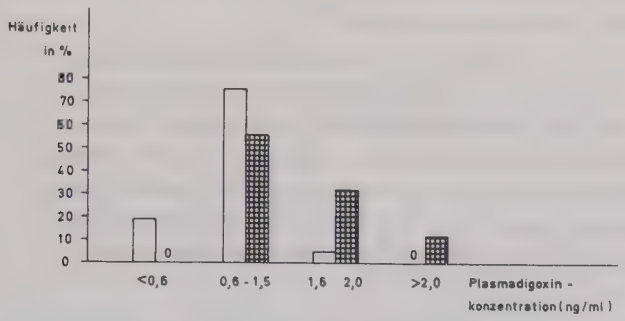

Abb. 1o: Plasmadigoxinkonzentrationen von Patienten mit Serumkreatininwerten bis 12,5mg/l

21 Patienten, die Digoxin nur einen Tag lang oder an zwei aufeinander folgenden Tagen täglich weniger als 1 mg erhielten

35 Patienten, die an mindestens zwei aufeinander folgenden Tagen täglich 1 mg Digoxin oder mehr erhielten oder an mindestens drei aufeinander folgenden Tagen weniger als 1 mg pro Tag ($p < 0{,}001$).

44 % der Patienten,die mindestens zwei Tage lang 1 mg und mehr oder mindestens drei Tage lang weniger als 1 mg pro Tag erhielten, wiesen Glykosidkonzentrationen im Plasma über 1,5 ng/ml auf, therapeutische Glykosidkonzentrationen hatten 56 % dieser Patienten. Von den Patienten, die Digoxin nur an einem Tag oder an zwei aufeinander folgenden Tagen weniger als 1mg täglich erhielten, zeigten 76 % therapeutische Glykosidspiegel, keiner lag im toxischen, 19 % im subtoxischen Konzentrationsbereich.

Patienten mit manifesten Nierenfunktionsstörungen sind in Tabelle 1o nicht aufgenommen worden, da infolge der bei diesen Patienten veränderten Digoxinelimination eine konstante Beziehung zwischen Dosis und Plasmakonzentration nicht erwartet werden kann. Aus diesem Grunde sind auch für die folgenden Auswertungen niereninsuffiziente Patienten nicht berücksichtigt worden.

4. Erhaltungsdosis und optimale Dosierung

Die Abhängigkeit der Plasmadigoxinkonzentration von der Höhe der Erhaltungsdosis geht aus Abbildung 11 hervor. Mit zunehmender Erhaltungsdosis steigen die Mittelwerte der zugehörigen Digoxinkonzentrationen linear an. Die Regressionsgleichung der theoretisch aus dem Nullpunkt entspringenden Gerade lautet

$$y = 0{,}074 + 2{,}54 \cdot x ,$$

wobei y die Digoxinkonzentration im Plasma (ng/ml) und x die Erhaltungsdosis (mg) pro Tag ist. Der Regressionskoeffizient beträgt o,994.

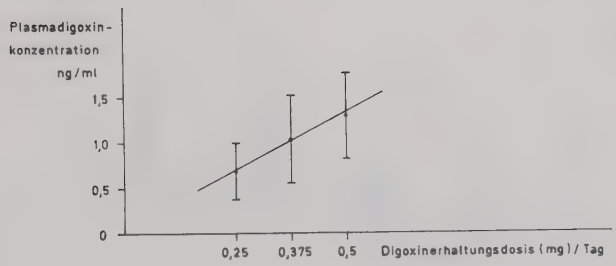

Abb. 11: Abhängigkeit der Plasmadigoxinkonzentration von der täglichen Erhaltungsdosis bei Patienten mit Serumkreatininwerten bis 12,5mg/l (Mittelwerte mit Standardabweichungen).

Die hohen Standardabweichungen weisen darauf hin, daß sich die aus den Mittelwerten errechnete Regressionsgleichung zur Voraussage von Plasmakonzentrationen aus der zugeführten Dosis nicht eignet. In Abbildung 12 sind die Ergebnisse der Einzelbestimmungen in Relation zur Erhaltungsdosis (bezogen auf m^2 Körperoberfläche) aufgetragen. Trotz der Ausschaltung von Einflüssen durch Größe und Gewicht beträgt die Korrelation nur o,46 und der r^2 1oo - Wert 21,o , d.h. nur 21 % der Gesamtvarianz entfallen auf die Dosis-Konzentrationsbeziehung.

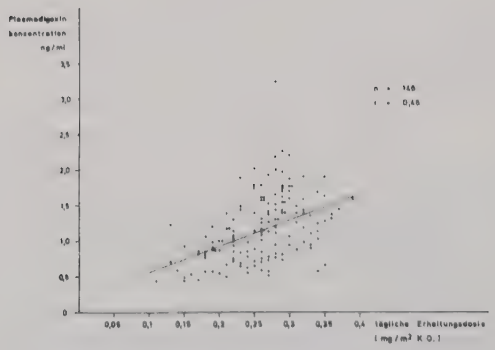

Abb. 12: Abhängigkeit der Plasmadigoxinkonzentration von der täglichen Erhaltungsdosis bei Patienten mit Serumkreatininwerten < 12,5mg/l (Erhaltungsdosis in mg Digoxin/m^2 K.O.)

Abbildung 13 zeigt die Verteilung der Patienten mit unterschiedlichen täglichen Erhaltungsdosen auf die verschiedenen Konzentrationsbereiche.

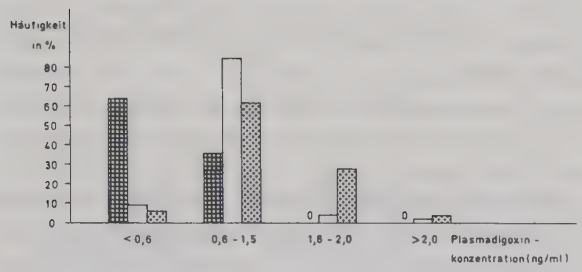

Abb. 13: Verteilung von Patienten mit Serumkreatininwerten bis 12,5mg/l und unterschiedlichen Digoxinerhaltungsdosen.

11 Patienten mit o,25 mg/Tag

47 Patienten mit o,375 mg/Tag ($p < o,o2$)

92 Patienten mit o,5 mg/Tag ($p < o,oo5$)

Die Erhaltungsdosis mit dem höchsten Anteil von Patienten im therapeutischen Konzentrationsbereich ist o,375 mg/Tag per os (85 %). Diese Dosis führte bei 9 % der Patienten zu subtherapeutischen Plasmaspiegeln; subtoxische oder toxische Konzentrationen wurden bei 6 % erreicht. Bei 64 % der Patienten mit einer oralen Erhaltungsdosis von o,25 mg wurden subtherapeutische und bei 36 % therapeutische Konzentrationen bestimmt. Orale Erhaltungsdosen von o,5 mg/Tag führten in 62 % zu therapeutischen Digoxinspiegeln, bei 32 % der Patienten wurden subtoxische oder toxische

Konzentrationen erreicht.
Von allen Patienten unter Erhaltungstherapie mit Digoxin erhielten 7 % o,25 mg, 31 % o,375 mg und 62 % o,5 mg per os pro Tag.

5. Patienten mit subtherapeutischen Plasmadigoxin-Konzentrationen

24 der 233 Patienten (10,3 %) wiesen Plasmaspiegel < o,6 ng/ml auf. Tabelle 9 zeigt ihre Aufschlüsselung nach der Indikation zur Digitalisierung.

Tab. 9: 24 Patienten mit Plasmadigoxinkonzentrationen < o,6 ng/ml, aufgeschlüsselt nach der Indikation zur Digitalisierung (s.S. 3 sowie Tab.6)

	n
1. Absolute Indikation zur Glykosidbehandlung	2
2. Prophylaktische Glykosidbehandlung	15
3. Keine Indikation	7
	24

Bei 7 dieser Patienten war eine präoperative Digitalisierung nicht erforderlich gewesen. Bei 17 Patienten stellten die unzureichenden Plasmakonzentrationen eine Gefährdung dar, für 2 von ihnen hatte eine absolute Glykosidindikation bestanden. Die 17 glykosidbedürftigen, aber unterdigitalisierten Patienten stellen 7,3 % des untersuchten Patientenguts dar.

Für 2 Patienten ließen sich Einnahmefehler nachweisen. Einer hatte ohne Aufsättigung vor der Operation lediglich zwei Tage lang je o,5 mg Digoxin per os erhalten, ein weiterer Patient o,625 mg im Verlauf

von 2 Tagen. Vier Patienten waren auf Erhaltungsdosen von o,25 mg/Tag eingestellt. Diese Dosis führt (vgl. Abb. 13) in 64 % der Fälle zu subtherapeutischen Konzentrationen. Damit können für 6 der 17 digitalisbedürftigen Patienten die niedrigen Plasmakonzentrationen aus der Unterdosierung erklärt werden. Ob ähnlich wie für die beiden nachweisbaren Fälle auch bei den anderen 9 Patienten Einnahmefehler vorlagen, ließ sich nicht mit Sicherheit ausmachen.

6. Patienten mit toxischen Plasmadigoxinkonzentrationen

16 von 233 Patienten (6,8 %) hatten toxische Glykosidspiegel im Plasma.

Tab. 1o: 16 Patienten mit Plasmadigoxinkonzentrationen > 2,o ng/ml, aufgeschlüsselt nach der Indikation zur Digitalisierung (s.S. 3 sowie Tab. 6)

	n
1. Absolute Indikation zur Glykosidbehandlung...	2
2. Prophylaktische Glykosidbehandlung.....	14
3. Keine Indikation	0
	16

Bei allen Patienten bestand eine Indikation zur Glykosidbehandlung (Tab. 1o). 5 Patienten hatten Kreatininwerte > 12,5mg/l. Dennoch erhielten 4 von ihnen tägliche Dosen von o,5 mg, einer o,75 mg als Erhaltungsdosis. 2 der Patienten mit Kreatininwerten > 12,5mg/l erhielten ebenfalls tägliche Dosen von o,75 mg. Eine manifeste Herzinsuffizienz hatte bei diesen Patienten nicht bestanden. 4 weitere Patienten waren zum Zeitpunkt der Operation noch nicht auf Erhaltungsdosen eingestellt, sondern befanden sich am Übergang von

der Sättigungs- zur Erhaltungsphase, einer davon mit 1,1 mg/Tag, einer mit 1 mg/Tag, die beiden anderen hatten im Laufe von 3 Tagen insgesamt 2,5 mg erhalten (vgl. S. 31 ff). Bei 3 Patienten waren Erhaltungsdosen von o,5 mg verordnet worden. Einer von ihnen lag mit einem Serumkreatininwert von 1o,6 mg/l im oberen Normbereich, bei den beiden anderen war der Kreatininwert nicht bestimmt worden. Eine Patientin (Serumkreatinin 11,9 mg/l) hatte zwei Wochen lang täglich o,375 mg Digoxin erhalten.

7. Plasmadigoxinkonzentrationen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei 25 von 233 Patienten (1o,7 %) bestand eine Einschränkung der Nierenfunktion mit Serumkreatininwerten > 12,5 mg/l.

Tab. 11: 25 Patienten mit Kreatininwerten im Serum > 12,5 mg/l, aufgeschlüsselt nach der Indikation zur Digitalisierung (s.S.3 sowie Tab. 6)

	n
1. Absolute Indikation zur Glykosidbehandlung...	6
2. Prophylaktische Glykosidbehandlung	18
3. Keine Indikation.....	1
	25

Abbildung 14 zeigt die Verteilung dieser Patienten nach der Höhe der Digoxinkonzentration im Plasma.

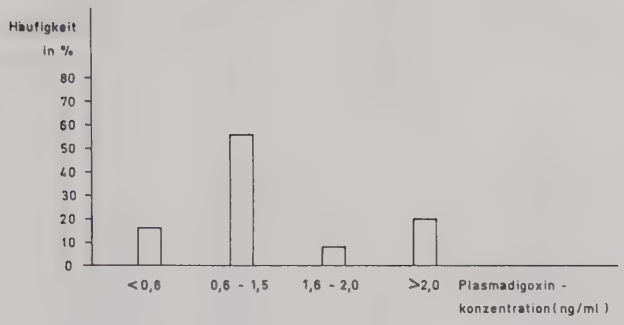

Abb. 14: Verteilung von 25 Patienten mit Kreatininwerten > 12,5mg/l nach der Höhe der Digoxinkonzentration im Plasma.

Für 24 Patienten bestand eine Indikation zur Glykosidbehandlung (Tab. 11). Bei 14 (56 %) der Patienten wurden therapeutische Konzentrationen gemessen, 4 Patienten (16 %) hatten subtherapeutische Plasmaspiegel, in 7 Fällen (28 %) wurden subtoxische (2) oder toxische (5) Konzentrationen bestimmt. In Tabelle 12 sind die 25 Patienten der Untersuchung mit Serumkreatininwerten > 12,5mg/l nach Digoxindosis, Serumkreatininwert und Plasmadigoxinkonzentration zusammengestellt.

Tab. 12: Patienten mit Serumkreatininwerten > 12,5 mg/l

Pat.Nr.	Erh. Dosis (mg/Tag)	Sätt. Dosis (mg/Tag)	Kreatinin im Serum (mg/l)	Digoxin im Plasma (ng/ml)
1		o,25/o,375	13,6	o,54
2		1,o/1,o	13,4	o,58
3		1,o/o,75	16,5	o,73
4	o,125		>6o	o,48
5	o,125		53,3	o,6o
6	o,125		93	1,34
7	o,125		123,8	o,91
8	o,125		57	1,49
9	o,25		18,8	o,88
1o	o,25		21,1	1,29
11	o,25		15,4	o,65
12	o,25		14,2	o,88
13	o,25		14,5	1,19
14	o,25		13,7	1,o1
15	o,375		15,4	o,53
16	o,375		12,6	o,92
17	o,375		12,9	1,47
18	o,375		2o,9	1,65
19	o,5		12,7	1,47
2o	o,5		13,o	1,85
21	o,5		18,1	2,28
22	o,5		17,1	2,63
23	o,5		13,7	2,27
24	o,5		13,7	2,77
25	o,75		15,4	4,o9

Trotz erhöhter Kreatininwerte hatten 4 von 5 Patienten im toxischen Konzentrationsbereich o,5 mg/Tag und einer o,75 mg/Tag erhalten. 5 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Nr. 4, 5, 6, 7, 8) wurden chronisch dialysiert. Bei einer täglichen Digoxindosis von o,125 mg lagen die Plasmakonzentrationen von 4 Patienten im therapeutischen und von einem im subtherapeutischen Bereich.

Bei Kreatininwerten zwischen 12,7 und 21,1 mg/l wurden mit Erhaltungsdosen von o,25 mg/Tag (6 Fälle) und von o,375 mg/Tag (3 Fälle) keine toxischen Konzentrationen erreicht, in einem Fall wurde ein subtherapeutischer Plasmaspiegel gemessen.

D) D I S K U S S I O N

Die in der Literatur für Digoxin angegebenen Plasmakonzentrationen in Abhängigkeit von der Erhaltungsdosis liegen zum Teil höher als bei uns (16, 28, 39). LARBIG nennt den Zeitpunkt der Blutentnahme nach der letzten Dosis nicht. CHAVAZ entnahm die Proben ab der 7. Stunde im Anschluß an die letzte Dosis. Das verabreichte Präparat ist nicht aufgeführt. In der Aufstellung der Dosis-Konzentrationsrelation sind bei CHAVAZ Patienten mit Nierenfunktionsstörungen enthalten, deren höhere Plasmakonzentrationen zu den Durchschnittswerten beitragen. Das gilt auch für die Untersuchungen von EVERED und CHAPMAN. Dagegen stimmen die Werte von CHAMBERLAIN (14) gut mit den eigenen Befunden überein. Die Zahlen von BERTLER und REDFORS (7) sind mit den hier vorgelegten Daten fast identisch (Tab. 13).

Tab. 13: Vergleich von Erhaltungsdosis (mg/Tag) und Plasmadigoxinkonzentration (ng/ml) bei verschiedenen Untersuchern

	Tägliche Erhaltungsdosis (mg)			
	0,25	0,3	0,375	0,5
Chamberlain		0,9 ng		1,5 ng
Bertler und Redfors	0,7 ng			1,2 ng
Eigene Ergebnisse	0,7 ng		1,0 ng	1,3 ng

Bei den eigenen wie bei den beiden Vergleichsuntersuchungen erfolgten die Blutentnahmen mindestens 12 Stunden nach der letzten Dosis. Niereninsuffiziente Patienten waren nicht einbezogen. Eine zu frühe Probenentnahme führt zu überhöhten Ergebnissen (vgl. S.7), was z.B. bei den Werten von OLIVER et al. (46) zu beachten ist, die mit der Entnahme der Blutproben bereits vier Stunden nach Einnahme der letzten Tablette begannen. Vermutlich kommt diesem Faktor auch noch für die Angaben von CHAVAZ, WHITING, EVERED und CHAPMAN sowie SMITH eine gewisse Bedeutung zu, die auf Bestimmungen 6 bzw. 8 Stunden im Anschluß an die letzte Dosis beruhen. Bis zu 12 Stunden nach der letzten Dosis besteht jedoch noch kein Gleichgewicht zwischen den Verteilungs-, Metabolisierungs- und Eliminationsprozessen. Nach dem schnellen Absinken der Plasmakonzentrationen in der anfänglichen Verteilungsphase kommt es zwischen der zweiten und achten Stunde zu einer Plateaubildung durch rasche Metabolisierung des Digoxins in der Leber (48, 61), wobei polare Metabolite mit kleinerem Verteilungsvolumen als die Ausgangssubstanz entstehen ("First pass - effect"). Während dieser Zeit besteht keine interindividuelle Vergleichbarkeit der Plasmakonzentrationen. Diese ist erst im "steady state", frühestens 12 Stunden nach der letzten Dosis gegeben (48), wenn Plasma- und Gewebskonzentrationen im Gleichgewicht stehen.

Die Konzentration von 2,0 ng/ml, die von uns als Toxizitätsschwelle angesetzt wird, dürfte daher eher zu hoch als zu niedrig bestimmt worden sein.

Eine genauere Schwellenermittlung böte jedoch keine Vorteile, da sich toxischer und therapeutischer Bereich überlappen. Dieser Überlappung kann durch Einführung eines subtoxischen Konzentrationsbereichs eher Rechnung getragen werden als durch eine scharfe, letztlich aber willkürliche Grenzziehung.

Während bezüglich des toxischen Grenzbereichs eine Reihe von Untersuchungen vorliegen, ist die Entscheidung über die Höhe der unteren therapeutischen Grenzkonzentration nur auf wenige Angaben zu fundieren: CHAVAZ et al. setzen die Grenze bei o,5 ng/ml an, ebenso OLIVER et al. Beiden Arbeitsgruppen dienen klinische Parameter als Wirkungskriterium. Das von OLIVER berichtete Ausbleiben der Frequenzreduktion tachykarder Flimmerarrhythmien bei Plasmakonzentrationen von o,5 ng/ml und weniger ist noch kein Beweis für eine fehlende Digitaliswirkung, da zur Reduktion solcher Frequenzen höhere Dosen erforderlich sind als zur Erzielung einer positiven Inotropie (15, 56).

Die Problematik der Glykosidkonzentrationen als Parameter der kardialen Wirkung wurde bereits oben aufgezeigt (vgl. S. 6 ff.), und die Angaben von CHAVAZ et al., die auch bei steigenden Plasmaspiegeln gleichbleibend ca. ein Fünftel kardial nicht kompensierte Patienten fanden, mahnen ebenfalls zur Vorsicht. Der Begriff des therapeutischen Konzentrationsbereichs hat jedoch eine andere Funktion als den Ersatz der klinischen Beobachtung durch Labordaten. In dem hier untersuchten Zusammenhang der präoperativen prophylaktischen Digitalisierung existieren keine klinischen Daten, anhand deren es möglich wäre, einen Glykosideffekt zu bestimmen solange keine

toxischen Symptome auftreten. Die Glykosidbehandlung kann in diesen Fällen nur von den Plasmakonzentrationen her beurteilt werden. Sie ist dann optimal, wenn die Wahrscheinlichkeit unerwünschter Efekte minimal ist. Das ist bei Plasmadigoxinkonzentrationen von o,6 - 1,5 ng/ml der Fall (vgl. S. 17).

Diese Überlegungen gelten nicht für Patienten mit manifester Herzinsuffizienz oder glykosidbedürftigen tachykarden Herzrhythmusstörungen. Hier ist eine individuelle Dosierung bis zum Eintritt der Kompensation bzw. der erwünschten Frequenzreduktion angezeigt. Die dazu erforderlichen Plasmakonzentrationen brauchen nicht innerhalb des Rahmens von o,6 - 1,5 ng/ml zu liegen. So beobachteten CHAVAZ et al. bei 14 ihrer Patienten ohne Intoxikationssymptome und mit Digoxinspiegeln von 1,5 - 2,5 ng/ml in drei Fällen eine kardiale Dekompensation. Werden jene Patienten mit einbezogen, die bei dieser Konzentration bereits Vergiftungszeichen aufwiesen, dann waren von 2o Patienten 1o nicht kompensiert, aber 6 boten bereits Intoxikationssymptome.

Eine zweitägige Sättigungsphase mit Zufuhr von 1 mg und mehr Digoxin pro Tag oder Sättigungen im Laufe von drei Tagen mit weniger als 1 mg Digoxin täglich führte nach unseren Untersuchungen bei 44 % der Patienten zu subtoxischen oder toxischen Plasmakonzentrationen (vgl. Abb. 1o). Ähnlich berichten BELZ et al. (5). die während einer mittelschnellen Sättigung mit ß-Methyldigoxin bei drei von sieben Probanden Intoxikationssymptome sahen, während bei

Probanden mit langsamer Sättigung keine Vergiftungszeichen auftraten. Eine orale Sättigung unserer Patienten mit 1,o - o,75 - o,75 mg oder 1,o - o,75 - o,5 mg war kaum weniger gefährdend als die häufig geübte Praxis der Verabreichung von 1,o - 1,o - 1,o mg (im eigenen Krankengut wurde bei 8 von 23 Patienten mit einer Sättigungsdauer von 3 Tagen durchschnittlich 1 mg pro Tag verordnet). Das Ausmaß der Gefährdung dieser Patienten während der Sättigungsphase geht aus unseren Daten nicht in vollem Umfang hervor, da ein großer Teil von ihnen bereits auf Erhaltungsdosen eingestellt ist, so daß die verstärkte toxische Gefährdung während des Übergangs von der Sättigungs- zur Erhaltungstherapie zahlenmäßig nicht mehr voll zum Ausdruck kommt. Liegt dieser Übergang erst kurze Zeit zurück, dann ist wegen des verzögerten Konzentrationsausgleichs zwischen "deep compartment" und Intravasalraum der Plasmaspiegel kein genauer Indikator für die pharmakologische Wirkung. Er kann bereits wieder in "therapeutische" Bereiche zurückgekehrt sein, während am Myokard noch toxische Konzentrationen herrschen (49).

Die Gefährdung von Patienten durch eine Glykosidtherapie wird unterschiedlich beurteilt. Fast durchweg steht die Intoxikation im Vordergrund der Untersuchungen (3, 39, 57). In der prospektiven Studie von BELLER an internistischen Patienten waren 23 % definitiv und 6 % wahrscheinlich intoxikiert. Für operative Patienten liegen Untersuchungen bisher nicht vor. Im eigenen Patientengut waren 1o % der digitalisierten Patienten unzureichend gesättigt.

Das sind weniger als die 17 % bei CHAVAZ, bei denen es sich überwiegend um ambulante internistische Patienten handelte.Berücksichtigt man, daß für einen Teil der Patienten mit subtherapeutischer Plasmakonzentration eine präoperative Glykosidbehandlung ohnehin nicht indiziert war, so verbleibt eine Gruppe von 7 % aller digitalisierten Patienten, deren Gefährdung aus zu niedrigen Plasmaspiegeln gleich welcher Ursache resultiert. Wie die Ergebnisse von WEINTRAUB et al. (62) und CHAVAZ et al. (16) lassen auch die vorliegenden Konzentrationsbestimmungen vermuten, daß ein Teil der Patienten die verordneten Dosen nicht erhält oder nicht einnimmt. Zahlenmäßig scheint der Anteil unzuverlässiger Patienten geringer zu sein als bei den genannten Autoren (vgl. S. 11 f.), Die Beobachtung, daß prästationär digitalisierte Patienten häufiger niedrigere Plasmakonzentrationen zeigen als nach Digitalisierung in der Klinik und daß dieser Unterschied sich jedoch nach einigen Tagen des Krankenhausaufenthalts abflacht, unterstützen die Hypothese von SHEINER et al. (54) von der größeren Verlässlichkeit stationärer Patienten bezüglich der Einnahme der verordneten Medikamente.

Das Risiko einer Intoxikation beträgt bei Patienten mit subtoxischen Glykosidkonzentrationen ca. 16 % (vgl. S. 14). Hinzu kommt, daß bei ca. zwei Dritteln der Patienten mit toxischen Plasmaspiegeln manifeste Intoxikationssymptome zu erwarten sind. Bezogen auf unser gesamtes Patientengut kann daraus eine Intoxikationsrate von ca. 8 % geschätzt werden (vgl. S. 14 und Abb. 4). Das ist eine geringere Quote als sie bei den erwähnten Untersuchungen zur Digitalis-

toxizität gefunden wurde. Bei uns handelte es sich jedoch nicht um ambulante herzinsuffiziente Patienten unter chronischer Glykosidmedikation, sondern um stationäre, überwiegend kardial nicht dekompensierte, meist nur für wenige Tage mit Digoxin behandelte operative Patienten. Bei ihnen dürfte es wegen der kürzeren Dauer der Medikation seltener zur Kumulation kommen. Routinemäßig durchgeführte Kontrollen der Nierenfunktion und der Serumelektrolytwerte lassen Störungen frühzeitig erkennen, so daß für die Glykosidtherapie Konsequenzen gezogen werden können. Letztlich besteht beim Fehlen klinischer Insuffizienzzeichen keine Notwendigkeit, bis an die obere Verträglichkeitsgrenze der Glykoside zu gehen.

Für die präoperative Digitalisierung erwachsener Patienten mit Digoxin schlagen wir vor:

1. Patienten mit absoluter Indikation zur Glykosidtherapie sind unter Beachtung von erwünschten und unerwünschten Glykosidwirkungen individuell einzustellen, im Zweifel unter wiederholter Kontrolle der Konzentrationen im Plasma.
2. Patienten mit Indikation zur prophylaktischen Digitalisierung werden nach Ausschluß von Eliminations-, Resorptions- und Elektrolytstörungen und bei euthyreoter Stoffwechsellage zwei Tage lang mit jeweils o,75 mg gesättigt. Anschließend kann auf Erhaltungsdosen von o,375 mg/Tag übergegangen werden.

Durch Verkürzung der Sättigungsdauer auf zwei Tage und Reduktion der Sättigungsdosis unter 1 mg/Tag sowie durch Verordnung von o,375 mg/Tag als Erhaltungsdosis könnte die Intoxikationsrate weiter gesenkt werden. Auch die Gefährdung der Patienten durch subtherapeutische Glykosidkonzentrationen wäre bei dieser Dosierung gering.

E) ZUSAMMENFASSUNG

Bei 233 digoxinbehandelten operativen Patienten wurden die Plasmaglykosidkonzentrationen am Operationstag radioimmunologisch bestimmt.

64 % der Patienten zeigten therapeutische Digoxinspiegel von o,6 - 1,5 ng/ml; 1o % der Proben lagen im subtherapeutischen Bereich < o,6 ng/ml; 19 % waren als subtoxisch anzusehen (1,6 - 2,o ng/ml) und 7 % als toxisch (> 2,o ng/ml).

Prästationär digitalisierte Patienten wiesen häufiger subtherapeutische Plasmakonzentrationen auf. Einige Tage nach der Aufnahme waren ihre Glykosidspiegel von denen jener Patienten, die Digoxin erst in der Klinik erhielten, nicht mehr signifikant verschieden.

Sättigungsdosis, Sättigungsdauer und Erhaltungsdosis beeinflußten die Höhe der Plasmakonzentration: Sättigungsdosen von 1 mg pro Tag und mehr führten bereits am zweiten Tag vergleichsweise häufig zu subtoxischen und toxischen Plasmaspiegeln. Bei Sättigungsdosen von < 1 mg pro Tag trat ein beachtlicher Anteil von Plasmakonzentrationen > 1,5 ng/ml nach drei Tagen auf. Bei großer Streuung der Einzelwerte standen Plasmakonzentration und Erhaltungsdosis in einem linearen Zusammenhang. Die geringste Häufigkeit unerwünschter Konzentrationen wurde bei Erhaltungsdosen von o,375 mg pro Tag beobachtet.

Daher wird von uns vorgeschlagen, die prophylaktische präoperative Digitalisierung mit Digoxin von erwachsenen nierengesunden, euthyreoten Patienten ohne

Elektrolytstörung nach folgendem Schema vorzunehmen: Sättigungsbehandlung an zwei Tagen mit jeweils o,75 mg per os, danach Übergang auf Erhaltungsdosen von o,375 mg pro Tag.

Glykosidbedürftige Patienten waren gefährdet durch subtherapeutische Plasmakonzentrationen (7 %) und durch überhöhte Konzentrationen (26 %). Ursache toxischer Konzentrationen waren überwiegend Dosierungsfehler.

F) LITERATUR - VERZEICHNIS

1. van ACKERN,K., BRÜCKNER, U.B., DEUSTER,J.E., HOYER,S., MAST, G.J.,MITTMANN,U., SCHMIDT,H.D., SCHMIER,J.:

Negativ inotrope Wirkung von Hexobarbital, Diphenyl-Hydantoin, Propanidid und Chlormethiazol auf das vorgeschädigte Herz.
Z.prakt.Anästh. 8, 193 (1973)

2. AUGSBERGER,A.:

Quantitatives zur Therapie mit Herzglykosiden. II.Mitteilung. Kumulation und Abklingen der Wirkung.
Klin. Wschr. 32, 945 (1954)

3. BELLER, G.A., SMITH,Th.W., ABELMANN,W.H., HABER,E. and HOOD,W.B.:

Digitalis intoxication.
N. Engl. J.Med. 284, 989 (1971)

4. BELLER,G.A., SMITH, Th.W.:

Toxic effects of ouabain during normoxia and hypoxia in intact conscious dogs.
Circulation 46, 129 (1972)

5. BELZ,G.G., RUDOFSKY,G., und BELZ,G.:

Glykosid-Plasmaspiegel und Elektrokardiogramm während mittelschneller und langsamer Sättigung mit ß-Methyldigoxin bei gesunden Probanden.
Dtsch.Med.Wschr. 99, 329 (1974)

6. BENTHE,H.F., GÖTHERT,M., und von KLINGGRÄFF,G.:

Zur negativ inotropen Wirkung von Inhalationsnarkotica und zur Kompensation dieses Effekts durch Herzglykoside.
Anaesthesist 22, 62 (1973)

7. BERTLER,A., and REDFORS,A.:

Plasma glycoside level in relation to digoxin toxicity.
Pharmacology and the future of man.
Proc. 5th Int.Congr.Pharmacology
3, 98 (1972)

8. BLISS,H.A., FISHMAN,W.E., SMITH,P.M.:

Effect of alterations of blood pH on digitalis toxicity.
J.Lab.Clin.Med. 62, 53 (1963)

9. BLOOM,P.M.,and NELP,W.B.:

Relationship of the excretion of tritiated digoxin to renal function.
Am.J.Med.Sci. 251, 133 (1966)

1o. BROOKER,G.,and JELLIFFE,R.W.:

Serum cardiac glycoside assay based upon displacement of ^{3}H-Ouabain from Na-K ATPase.
Circulation 45, 2o (1972)

11. BROWN,B.R.,Jr., CROUT,R.-J.:

A comparative study of the effects of five general anesthetics on myocardial contractility.
Anesthesiology 34, 236 (1971)

12. BUTLER,V.P.,Jr., CHEN,J.P.:

Digoxin-specific antibodies.
Proc.Nat.Acad.Sci.USA 57, 71 (1967)

13. CERCEO,E., and ELLOSO,C.:

Factors affecting the radio-immunoassay of digoxin.
Clin.Chem. 18, 539 (1972)

14. CHAMBERLAIN, D.A.:

Plasma digoxin concentrations as a guide to therapeutic requirements.
In: Biological effects of drugs in relation to their plasma concentrations, 135.
Davis, D.S, and Prichard, B.N.C.ed., London 1973

15. CHAMBERLAIN,D.A., WHITE,R.J., HOWARD,M.R.,SMITH,Th.W.:

Plasma digoxin concentrations in patients with atrial fibrillation.
Brit.Med.J. 3, 429 (1970)

16. CHAVAZ,A., BALANT,L., et FABRE,J.:

Digoxinémie et digitalisation.
Schweiz.med.Wschr. 104, 65 (1974)

17. CHRISTIANSEN,N.J.B., KØLENDORF,K., SIERSBAEK-NIELSEN,K., and HANSEN,J.M.:

Serum digoxin values following a dosage regimen based on body weight,sex,age and renal function.
Acta med.scand. 194, 257 (1973)

18. COLTART,J., HOWARD,M., CHAMBERLAIN,D.:

Myocardial and skeletal muscle concentrations of digoxin in patients on long-term therapy.
Brit.Med. J. 2, 318 (1972)

19. DENGLER,H.J., BODEM,G. und WIRTH,K.:

Pharmakokinetische Untersuchungen mit ^{3}H-Digoxin und ^{3}H-Lanatosid beim Menschen.
Arzneimittel-Forsch.(Drug res.) 23, 64 (1973)

20. DEUTSCH,S., DALEN,E.J.:

Indications for prophylactic digitalization.
Anesthesiology 30, 648 (1969)

21. DOHERTY,J.E.,and PERKINS,W.H.:

Studies with tritiated digoxin in human subjects after intravenous administration.
Amer.Heart J. 63, 528 (1962)

22. DOHERTY,J.E., PERKINS,W.H.:

Digoxin metabolism in hypo- and hyperthyroidism: studies with tritiated digoxin in thyreoid disease.
Ann. Intern.Med. 64, 489 (1966)

23. DOHERTY,J.E., PERKINS,W.H.,and FLANIGAN,W.J.:

The distribution and concentration of tritiated digoxin in human tissues.
Ann. intern.Med. 66, 116 (1967)

24. DOWDY,E.G., KAYA,K.:

Studies of the mechanism of cardiovascular responses to CJ-581.
Anesthesiology 29, 931 (1968)

25. DREWES,P.A., and PILEGGI,V.J.:

Faster and easier radioimmunoassay of digoxin.
Clin.Chem. 2o, 343 (1974)

26. ETSTEN,B., LI,T.H.:

Effects of anesthesia upon the heart.
Amer.J. Cardiol. 6, 7o6 (196o)

27. EVERED,D.C.; CHAPMAN,C.,and HAYTER,C.J.:

Measurement of plasma digoxin concentration by radioimmunoassay.
Brit. Med. J. 3, 427 (197o)

28. EVERED,D.C.,and CHAPMAN,C.:

Plasma digoxin concentrations and digoxin toxicity in hospital patients.
Brit. Heart J. 33, 54o (1971)

29. FALCH,D.: Determination of digoxin in plasma by radioimmunoassay.
J.Oslo City Hospital 23, 41 (1973)

3o. FALCH,D.: The influence of kidney function, body size and age on plasma concentration and urinary excretion of digoxin.
Acta med.scand. 194, 251 (1973)

31. GOLDBERG,A.H., ULLRICK,W.C.:
Effects of halothane on isometric contractions of isolated heart muscle.
Anesthesiology 28, 838 (1967)

32. GOLDBERG,A.H., KEANE,P.W., PHEAR,W.P.C.:
Effects of Ketamine on contractile performance and excitability of isolated heart muscle.
J. Pharmacol. exp.Ther. 175, 388 (197o)

33. GROSSE-BROCKHOFF,F.,HENGELS,K.-J., FRITSCH,W.-P., GRABENSEE,B., und HAUSAMEN,T.U.:
Serumdigoxinspiegel und Nierenfunktion.
Dtsch.med.Wschr. 98, 1547 (1973)

34. HEIZER,W.D., SMITH,Th.W., GOLDFINGER,S.E.:
Absorption of digoxin in patients with malabsorption syndromes.
N.Engl.J.Med. 285, 257 (1971)

35. KLEIGER,R., LOWN,B.:
Cardioversion and digitalis.
Circulation 33, 878 (1966)

36. KREBS,R., KERSTING,F.:
Zur Ursache der hämodynamischen Nebenwirkungen einiger Narkotica.
Anaesthesist 21, 153 (1972)

37. KREUSCHER,H., GAUCH,H.:
Die Wirkung des Phencyclidinderivates Ketamine (CJ-581) auf das kardiovaskuläre System des Menschen.
Anaesthesist 16, 229 (1967)

38. LARBIG,D. und KOCHSIEK,K.:
Radioimmunchemische Bestimmung von Digoxin im menschlichen Serum.
Klin.Wschr. 49, 1031 (1971)

39. LARBIG,D., KOCHSIEK,K. und SCHRADER,Chr.:
Klinische Aspekte der radioimmunchemischen Bestimmung der Serum-Digoxinkonzentration.
Dtsch.med.Wschr. 97, 139 (1972

40. LARBIG,D.: Neues zur Digitalistherapie.
Physikalische Medizin und Rehabilitation 14, 203 (1973)

41. LINDENBAUM,J., MAULITZ,R.M., SAHA,J.R. et al:
Impairment of digoxin absorption by neomycin.
Clin.Res. 20, 410 (1970)

42. LINDENBAUM,J.:
Bioavailability of digoxin tablets.
Pharmacol.Rev. 25, 229 (1973)

43. LOWENSTEIN,J.M.:
A method for measuring plasma levels of digitalis glycosides.
Circulation 31, 228 (1965)

44. MANNINEN,V., APAJALAHTI,A., MELIN,J. et al:
Altered absorption of digoxin in patients given propantheline and methoclopramide.
Lancet 1, 398 (1973)

45. MEYER,J.: Zur Frage der Digitalisanwendung vor, während und nach Operationen. Anaesthesist 19, 365 (1970)

46. OLIVER,G.Ch., PARKER,B.M., PARKER,Ch.W.: Radioimmunoassay for digoxin, Technic and clinical application. Am.J.Med. 51, 186 (1971)

47. PRICE,H.L., HELRICH,M.: The effect of cyclopropane, diethyl ether, nitrous oxide, thiopental and hydrogen ion in the myocardial function of the dog heart-lung preparation. J.Pharmacol.exp.Ther. 115, 206 (1955)

48. RIETBROCK,N. und ABSHAGEN,U.: Stoffwechsel und Pharmakokinetik der Lanataglykoside beim Menschen. Dtsch.med.Wschr. 98, 117 (1973)

49. RIETBROCK,N., ABSHAGEN,U., v.BERGMANN,K., and RENNEKAMP,H.: Disposition of ß-Methyldigoxin in Man. Europ.J.Clin.Pharmacol. (im Druck)

50. RIETBROCK,N., GUGGENMOS,J.: Bioavailability and pharmacokinetics of ß-Methyldigoxin after multiple oral and intravenous doses. Europ.J.Clin.Pharmacol. (im Druck)

51. RIETBROCK,N.: Therapeutische Gleichwertigkeit und Ungleichwertigkeit chemisch identischer Stoffe (insbesondere am Beispiel der Herzglykoside). Vortrag anläßl.des 9. Deidesheimer Gespräches am 26.u.27. April 1975 (Als Manuskript gedruckt).

52. SELZER,A., and WALTER,R.M.:
Adequacy of preoperative digitalis therapy in controlling ventricular rate in postoperative atrial fibrillation.
Circulation 34, 119 (1966)

53. SHAPIRO,W., NARAHARA,K., TAUBERT,K.:
Relationship of plasma digitoxin and digoxin to cardiac response following intravenous digitalization in man.
Circulation 42, 1o65 (197o)

54. SHEINER,L.B., ROSENBERG,B., MARATHE,V.V.,and PECK,C.:
Differences in serum digoxin concentrations between outpatients and inpatients: an effect of compliance.
Clin.Pharmacol.and Ther. 15, 239 (1974)

55. SHIMOSATO,S., ETSTEN,B.:
Performance of digitalized heart during halothane anesthesia.
Anesthesiology 24, 862 (1963)

56. SMITH,Th. W.:
Contribution of quantitative assay technics to the understanding of the clinical pharmacology of digitalis.
Circulation 46, 188 (1972)

57. SMITH,Th.W.; BUTLER,V.P., HABER,E.:
Determination of therapeutic and toxic serum digoxin concentrations by radioimmunoassay.
N.Engl.J.Med. 281, 1212 (1969)

58. SMITH,Th.W., BUTLER,V.P.,jr.,HABER,E.:
Characterization of antibodies of high affinity and specifity for the digitalis glycoside digoxin.
Biochemistry 9, 331 (197o)

59. SMITH,Th. W.,and HABER,E.:

Digoxin intoxication: the relation - ship of clinical presentation to serum digoxin concentration.
J.clin.Invest. 49, 2377 (197o)

6o. SMITH,Th. W.,and HABER,E.:

Clinical value of the radioimmuno- assay of the digitalis glycosides.
Pharmacol. Rev. 25, 219 (1973)

61. WAGNER,J.G., CHRISTENSEN,M., SAKMAR,E., BLAIR,D., YATES,J.D., WILLIS,P.W., SEDMAN,A.J., STOLL,R.G.:

Equivalence lack in digoxin plasma levels.
J.Amer.Med.Ass. 224, 199 (1973)

62. WEINTRAUB,M., AN, W.Y.W., LASAGNA,L.:

Compliance as a determinant of serum digoxin concentration.
J.Amer.Med.Ass. 224, 481 (1973)

63. WEISSLER,A.M., LEWIS,R.P., LEIGHTON,R.F.,and BUSH,Ch.A.:

Comparative responses to the digitalis glycosides in man. Basic and clinical pharmacology of digitalis, 26o;
Marks, B.H. ed.,Springfield 1972

64. WHITE,R.J., CHAMBERLAIN,D.A., HOWARD,M. et al:

Plasma concentrations of digoxin after oral administration in the fasting and postprandial state.
Brit.Med.J. 1, 38o (1971)

65. WHITING,B., SUMMER,D.J.,and GOLDBERG,A.:

An assessment of digoxin radio- immunoassay.
Scot.Med.J. 18, 69 (1973)

66. YALOW, R.R., BERSON,S.A.:

Immunoassay of endogenous insulin in man.
J.Clin.Invest. 39, 1157 (196o)

Herrn Prof. Dr. U. Henneberg vom Institut für Anästhesiologie und Herrn Prof. Dr. N. Rietbrock vom Institut für Klinische Parmakologie danke ich für die Überlassung des Themas.
Zu besonderem Dank bin ich Herrn Prof. Rietbrock und den Mitarbeitern seines Labors verpflichtet.

L e b e n s l a u f

1o.3.1935	Geboren als Sohn des Handelsvertreters Wilhelm Geiger und seiner Ehefrau Clara, geb. Kalmbach, in Eßlingen/N.
1953	Reifeprüfung an der Georgii-Oberschule Eßlingen/N.
1954	Beginn des Studiums der Betriebswirtschaftslehre an der T.H.Stuttgart. Vorher 18 Monate lang Betriebspraktika.
1956	Fortsetzung des Studiums an der FU-Berlin.
196o	Prüfung zum Dipl.Kaufmann der FU-Berlin, anschließend Forschungsassistent von Prof.Dr.K.Chr.Behrens am Institut für Markt- und Verbrauchsforschung der FU-Berlin,
1962-1964	Wiss. Assistent an diesem Institut.
1962	Beginn des Studiums der Medizin an der FU-Berlin, seit
1965	gefördert durch ein Stipendium der Stiftung Volkswagenwerk.
1966	Physikum
197o	Staatsexamen an der FU-Berlin
bis Mai 1971	Medizinalassistent
4.5.1971	Approbation
1971-1972	Assistenzarzt an der Anaesthesie-Abteilung des Städt.Krankenhauses Berlin Wilmersdorf.
Seit Sept. 1972	Wiss.Assistent am Institut für Anaesthesiologie im Klinikum Steglitz der FU-Berlin.

B. Ladewig - Dissertationsdruck - 1 Berlin 12 - Pestalozzistraße 106
Tel.: 3128885 - 3138198